

Process for the preparation of indole derivatives

Patent number: DE3147276
Publication date: 1983-06-09
Inventor: MICHEL HELMUT (DE); OFENLOCH ROLAND (DE)
Applicant: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)
Classification:
- **international:** C07D209/18
- **european:** C07D209/08; C07D209/42
Application number: DE19813147276 19811128
Priority number(s): DE19813147276 19811128

Also published as:

-  EP0081137 (A2)
-  US4824965 (A1)
-  US4736043 (A1)
-  JP58103362 (A)
-  EP0081137 (A3)

[more >>](#)[Report a data error](#)

Abstract not available for DE3147276

Abstract of corresponding document: **US4736043**

The present invention provides a process for the preparation of 4-hydroxyindole derivatives of the general formula: (I) in which R1 is a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms and R2 is a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms, wherein a compound of the general formula: (II) in which R2 has the same meaning as above, is reacted with a compound of the general formula: R3-CH2-CO-COOR1(III) in which R1 has the same meaning as above and R3 is a reactive residue, to give a 2-(2-imino-6-oxocyclohexylidene)-propionic acid derivative of the general formula: (V) in which R1, R2 and R3 have the same meanings as above, which is then cyclized in known manner to give a compound of the general formula: (IV) in which R1 and R2 have the same meaning as above, which is subsequently dehydrated. The present invention also provides new 4-hydroxyindoles of general formula (I'), as well as new 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles of general formula (IV).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3147276 A1

⑯ Int. Cl. 3:
C 07 D 209/18

⑯ Aktenzeichen:
⑯ Anmeldetag:
⑯ Offenlegungstag:

P 31 47 276.1
28. 11. 81
9. 6. 83

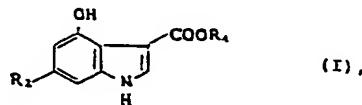
⑯ Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

⑯ Erfinder:
Michel, Helmut, 6800 Mannheim, DE; Ofenloch, Roland,
6143 Lorsch, DE

Behördeneigentum

⑯ Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten, deren Verwendung als wertvolle Zwischenprodukte und neue 4-Hydroxyindole

Neues Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxyindolen der Formel I



in der R₁ Wasserstoff oder C₁–C₆ Alkyl und R₂ Wasserstoff oder C₁–C₆ Alkyl bedeuten, durch Umsetzung von einem 1-Aminocyclohexen(1)-on-3 mit einem reaktiven Brenztraubensäureester, Cyclisierung des erhaltenen reaktiven 2-(2-Imino-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsäure-Derivats und anschließender Dehydrierung, neue 4-Hydroxyindol-Derivate der Formel I, in der R₂ C₁–C₆ Alkyl bedeutet, Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen Aminopropanolen und Verbindungen der Formel IV als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I. (31 47 276)

DE 3147276 A1

BEST AVAILABLE COPY

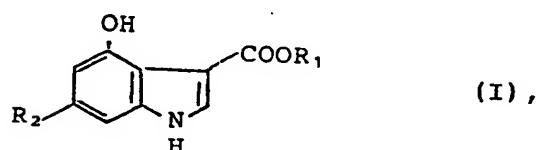
DE 3147276 A1

28.11.61

3147276

A n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxyindol-Derivaten
der Formel I

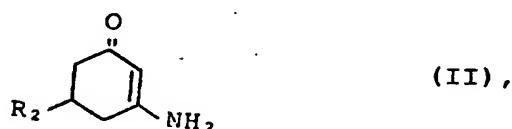


in der

R₁ Wasserstoff oder C₁-C₆ Alkyl und

R₂ Wasserstoff oder C₁-C₆ Alkyl

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung
der Formel II



in der R₂ die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer
Verbindung der Formel III



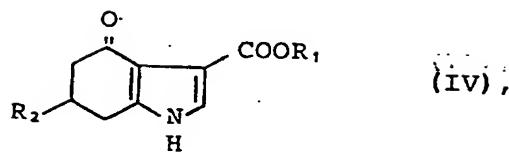
in der R₁ die oben angegebene Bedeutung hat, R₃ einen reak-
tiven Rest darstellt, umsetzt, das erhaltene reaktive
2-(2-Imino-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsäure-Derivat nach
bekannten Methoden cyclisiert und die erhaltene Verbindung
der Formel IV

38.11.81

3147276

-2-

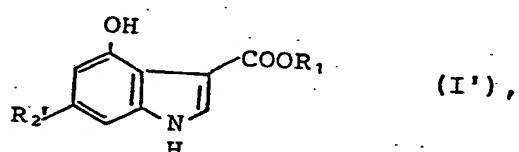
-2-



in der

R_1 und R_2 die angegebenen Bedeutungen haben, dehydriert.

2. 4-Hydroxyindol-Derivate der Formel I'



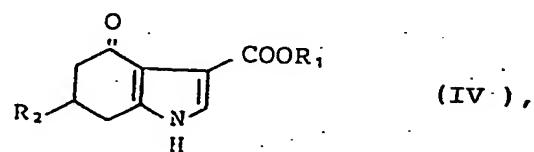
in der

R_1 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl und

R_2 C_1-C_6 Alkyl

bedeuten.

3. 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indol-Derivate der Formel IV



in der

28.11.81

-3-

3147276

~~-3-~~

R_1 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl und

R_2 C_1-C_6 Alkyl und Wasserstoff

bedeuten.

4. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2 als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen Aminopropanolen.
5. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 3 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2.

28.11.81

3147276

- 4 -

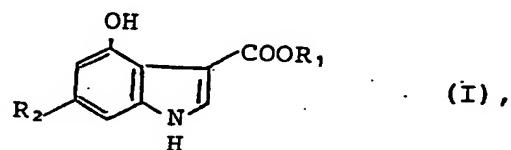
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

2480

1 Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten, deren Verwendung als wertvolle Zwischenprodukte und neue 4-Hydroxyindole

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten der allgemeinen Formel I

10



in der

15

R_1 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl und

R_2 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl

20

bedeuten.

25

Es wurde gefunden, daß das neue Verfahren in einfacheren Operationen und mit größerer Reinheit zu wertvollen Zwischenprodukten führt, welche zur Herstellung von Verbindungen mit nützlichen pharmazeutischen Eigenschaften benötigt werden.

30

Verbindungen der Formel I, in welcher R_2 Wasserstoff bedeutet, sind literaturbekannt und wurden bereits nach einem anderen Verfahren hergestellt (Can. J. Chem. 47, 4375 1969).

35

In loc. cit. wird 4-Benzylxyindol in die Magnesiumverbindung überführt, mit Chlorameisensäureethylester um-

28.11.81

3147276

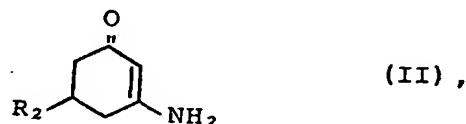
-5-

- 2 -

1 gesetzt, einer verlustreichen chromatographischen
Reinigung unterzogen und anschließend hydrogenolytisch
debenzyliert. Das als Ausgangsmaterial benötigte
5 4-Benzylxyindol muß in vielstufiger Synthese aus
einem 1,2,3-trisubstituierten Benzolderivat hergestellt
werden.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Ver-
bindungen der allgemeinen Formel I ist dadurch gekenn-
zeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen For-
mel II

15



worin

20

R₂ Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe darstellt,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



25

worin

30

R₁ Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und
R₃ einen reaktiven Rest darstellt,
umsetzt und
die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel V

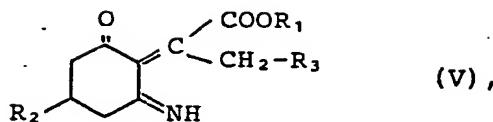
35

28.11.81

3147276

- 6 -
- 2 -

1



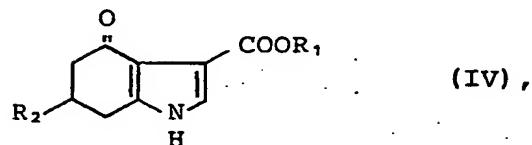
5

worin

R₁, R₂ und R₃ die oben genannte Bedeutung besitzen,

10 cyclisiert und anschließend die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV

15



worin

20 R₁ und R₂ die angegebene Bedeutung besitzen

nach bekannten Methoden zu Verbindungen der Formel I dehydriert.

25 Unter Niederalkylgruppen der Substituenten R₁ und R₂ sind geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Bevorzugt sind jedoch die Methyl- und die Ethylgruppe. Als reaktive Reste R₃ kommen insbesondere Halogenatome, vorzugsweise das Chlor- oder 30 Bromatom infrage.

Verbindungen der Formel IV sowie der Formel I, in welcher R₂ Niederalkyl bedeutet, sind neu und gleichzeitig Gegenstand der Erfindung.

35

28.11.81

3147276

- 7 -

- 4 -

1 Verbindungen der Formel I können nach bekannten Methoden, z.B. durch Verseifung und Decarboxylierung zu 4-Hydroxyindol, 4-Hydroxy-6-methylindol oder durch Aminolyse und Dehydratisierung zu 4-Hydroxy-3-cyanindol und 4-Hydroxy-
5 3-cyan-6-methylindol umgewandelt werden, die durch Umsetzung mit Epichlorhydrin und Alkylaminoderivaten zu Aminopropanolen mit nützlichen pharmakologischen Eigen-
10 schaften führen (DE-OS 25 08 251, DE-OS 27 37 630, DE-OS 29 05 877 und DE-OS 30 30 047). Es können aber auch Verbindungen der Formel I direkt zu den Aminopropanol-
15 derivaten umgesetzt werden, worauf dann die erhaltenen Verbindungen nachträglich umgewandelt werden.

20 So wird z.B. aus 4-Hydroxy-3-cyanindol (DE-OS 30 29 980) das 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-cyanindol erhalten, welches mit 2-(2-Allyloxyphenoxy)ethylamin zum pharmakologisch gut wirksamen 4-[2-Hydroxy-3-/2-(2-allyloxyphenoxy)ethylamino]propoxy} -3-cyanindol (Beisp. 3h von DE-OS 30 30 047) umgesetzt wird.

25 Verbindungen der Formel II und III sind literaturbekannt oder können nach allgemein bekannten Methoden erhalten werden.

30 Die Dehydrierung der Verbindungen der Formel IV führt man nach üblichen Methoden unter Schutzgasatmosphäre mit einem Edelmetallkatalysator durch, insbesondere Palladium.

26.11.61

3147276

- 5 -

- 8 -

Beispiel 1

3-Brom-2-(2-imino-6-oxo-cyclohexyliden)propionsaeure-ethylester

5 Zu 760 ml Brombrenztraubensaeureethylester gibt man unter Ruehren 111.1 g 1-Aminocyclohexen(1)-on-3 (Lit.: Arch. Pharm. 294, 763 (1961)) bei 30°C. Danach wird 8 h auf 60°C erwaermt. Nach Abkuehlen wird mit 200 ml Essigester und 1000 ml Ether versetzt und abgesaugt. Nach Waschen mit Ether verbleiben 247 g der Titelverbindung vom Schmp. 170-175°C, d.s. 85 % d.Th.

10

In analoger Weise erhaelt man wie in Beispiel 1 beschrieben

15 a) 3-Brom-2-(2-imino-4-methyl-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsaeure-ethylester aus 1-Amino-5-methyl-cyclohexen(1)-on-3 und Brombrenztraubensaeureethylester vom Schmp. 165-170°C, Ausbeute 92 % d.Th.

20

25

30

35

26.11.81

3147276

- 9 -

Beispiel 2

3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxoindol

5 In 1 l n-Butanol werden 131 g Ammonacetat und 139.5 g wasserfreies Natriumacetat suspendiert, unter Ruehren 247 g 3-Brom-2-(2-imino-6-oxo-cyclohexyliden)propionsaeureethylester zugegeben und danach 6 h unter Rueckfluß erhitzt. Nach Abkuehlen gießt man in eine Loesung von 143 g NaHCO₃ in 1 l Wasser und ruehrt bei Raumtemp. ueber Nacht. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natrium-sulfat getrocknet und im Vacuum eingeengt. Nach Anreiben mit Iso-propanol, Absaugen und Trocknen verbleiben 86 g der Titelverbindung vom Schmp. 221-223°, d.s. 48 % d.Th.

15 In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhaelt man:

a) 3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-6-methylindol aus

20 3-Brom-2-(2-imino-4-methyl-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsaeureethylester, Ammonacetat und Natriumacetat vom Schmp. 198-200°C, Ausbeute 64 % d.Th.

25

30

35

28.11.81

3147276

- 10 -

Beispiel 3

3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyindol

5 86.6 g 3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-indol werden in 1 l
Diethyleneglycoldimethylether und 50 g 10proz. Palladiumkohle 20 h
zum Rueckfluß erhitzt. Nach Absaugen des Katalysators und Ein-
dampfen im Vacuum wird mit Ether verrieben und abgesaugt. Es
verbleiben 78 g der Titelverbindung vom Schmp. 151-153°C, d.s.
10 90 % d.Th.

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhält man:

a) 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methylindol
15 vom Schmp. 152-154°C, d.s. 90 % d.Th.

20

25

30

35

28.11.81

3147276

- 8 - 11 -

Beispiel 4

4-Hydroxyindol

5 44 g 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyindol werden mir 19,2 g Natriumhydroxyd in 400 ml Ethanol und 100 ml Wasser 1,5 h am Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Carbonsäure (Schmp. 234-236°C, Zers.) wird in 250 ml Chinaldin mit 1 g Kupferpulver 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach der 10 üblichen Aufarbeitung erhält man 4-Hydroxyindol vom Schmp. 97-100°C.

Beispiel 5

15 4-Hydroxy-3-cyanindol

5 g 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyindol werden in 150 ml Methanol und 150 ml flüssigem Ammonik 12 h auf 100°C im Autoklaven erhitzt. Das erhaltene Amid wird in 50 ml 20 Essigsäureanhydrid 5 h am Rückfluß erhitzt. Nach Verseifen der erhaltenen O-Acetylverbindung erhält man 4-Hydroxy-3-cyanindol vom Schmp. 206-207°C.

25

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.